

**LIPOID - A - ANTIKÖRPER BEI VERSCHIEDENEN
ERKRANKUNGEN IM KINDESALTER**

Eine klinische Analyse von 91 Fällen an der
Universitätskinderklinik München

1981 - 1982

BIRGIT RUHLAND

1985

*Dis
München*

Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. Hans-Beat Hadorn

LIPOID-A-ANTIKÖRPER BEI VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN
IM KINDESALTER

Eine klinische Analyse von 91 Fällen
an der Universitätskinderklinik München
1981 - 1982

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Birgit Ruhland
aus
München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget.
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 03. 1986

Meinen Eltern

I.	EINLEITUNG	1
II.	PATIENTENGUT UND METHODE	4
III.	ERGEBNISSE	7
1.	Ergebnisse der Gruppe 1 = Kinder mit einem Harnwegsinfekt	7
2.	Ergebnisse der Gruppe 2 = Kinder mit der Diagnose Pyelonephritis	10
3.	Ergebnisse der Gruppe 3 = Kinder mit einer Sepsis	15
4.	Ergebnisse der Gruppe 4 = Kinder mit einem positiven Trachealabstrich	25
5.	Ergebnisse der Gruppe 5 = Kinder mit einer Wundinfektion oder einem positiven Augenabstrich	29
6.	Ergebnisse der Gruppe 6 = Kinder ohne Infektion = Kontrollgruppe	31
IV.	DISKUSSION	33
V.	ZUSAMMENFASSUNG	42
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	45

I. Einleitung

Infektionen mit gramnegativen Bakterien gehen in der Regel mit Erscheinungen wie Fieber, Entzündungsreaktion und Leukozytose einher. Die gramnegative Sepsis führt in etwa 20% der Fälle zum Schock und dadurch immer noch häufig zum Tode. Diese und andere Erscheinungen sind eng an makromolekuläre Substanzen auf der Bakterienoberfläche gebunden, die Endotoxin genannt werden (8,20,27). Die Endotoxinkomplexe befinden sich in der äußeren Zellwand und setzen sich aus Lipopolysacchariden zusammen und zwar aus einer hydrophilen Heteropolysaccharidkette (O-spezifische Polysaccharide, Kernpolysaccharid) und einer kovalent gebundenen lipophilen Komponente (Lipoid A) (10,28).

Während die O-spezifischen Polysaccharide große Unterschiede in ihrer Zusammensetzung aufweisen und für die serologische Spezifität verantwortlich sind, ist das Kernpolysaccharid Träger der vielen Bakteriengruppen gemeinsamen R-Antigene.

Lipoid A ist bei allen gramnegativen Bakterien identisch oder sehr ähnlich (4,28).

In Untersuchungen mit inkompletten Lipopolysacchariden wurde gezeigt, daß Lipoid A der biologisch aktive Teil der Lipopolysaccharide und für die endotoxischen Aktivitäten verantwortlich ist (10). Nach Galanos und Mitarbeiter (6) wirkt Lipoid A pyrogen und besitzt biologische Eigenschaften wie lethale Toxizität bei

Mäusen, Leukopenie, Leukozytose, Komplementaktivierung, Thrombozytenaggregation u.a. .

Lipoid A wirkt als Vollantigen und führt zur Bildung von spezifischen Antikörpern (5,7).

Da sich Lipoid A in dem intakten Lipopolysaccharid-molekül in einer versteckten Position befindet, muß es, um immunogen wirken zu können, erst aus der Bakterienoberfläche freigesetzt werden (5). Eine Freisetzung kann durch körpereigene Abwehr oder durch Antibiotikatherapie erfolgen.

Auf Grund der ähnlichen Struktur des Lipoid A zeigen die Antikörper weite Kreuz-Reaktionen unter den gramnegativen Bakterien. Antikörper gegen Lipoid A kommen in natürlicher Weise bei gesunden Menschen und bei vielen Tierarten vor (16,24,26). Sie erscheinen häufiger bei Patienten mit Infektionen durch gramnegative Bakterien wie z.B. Harnwegsinfektionen. Signifikant erhöhte Antikörpertiter wurden bei Mb. Crohn (22), rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis (24) nachgewiesen.

Lipoid A besitzt durch seine starke Membranaffinität die Eigenschaft, lange im Nierengewebe zu verbleiben und eine interstitielle Nephritis auszulösen (1,23).

Diese Affinität und die folgende Bildung eines pathologischen Antigen-Antikörperkomplexes können möglicherweise in der Pathogenese der Pyelonephritis (14,25) und des Mb. Crohn eine entscheidende Rolle spielen (15). Seit der Identifikation der Lipoid-A-Antikörper haben viele Gruppen die immunchemischen, biologischen und

klinischen Aspekte der Antikörper untersucht (2,9,18,19, 21,29). Es wurde herausgefunden, daß Lipoid-A-Antikörper gewisse endotoxische Reaktionen neutralisieren können. In Tierversuchen wurde durch Gabe von Antiserum die pyrogene Wirkung von Lipoid A unterdrückt und die Entwicklung einer lokalen Hautnekrose im Sinne einer Schwartzman-Reaktion verhindert (19).

Ziegler et al. wiesen nach, daß die Mortalität bei Patienten mit gramnegativer Sepsis und Endotoxinschock durch Gabe von menschlichem Antiserum gegen Endotoxin, sogenanntem J5-Antiserum gesenkt werden kann (29).

Lachmann et al. konnten durch Therapie mit gefriergetrocknetem menschlichen Plasma, das einen hohen Anteil an Anti-LPS-IgG besaß, das Auftreten von Komplikationen des septischen Schocks bei gynäkologischen Patientinnen reduzieren (9).

Es ist bekannt, daß bei einer akut verlaufenden Sepsis wenig Lipoid-A-Antikörper vorhanden sind.

Aufgabe dieser Arbeit war es, bei Kindern mit gramnegativen Infektionen (Harnwegsinfektion, Sepsis, Wundinfektion) bzw. Kolonisationen die klinischen Umstände zu untersuchen und eine mögliche Korrelation zwischen Lipoid-A-Antikörper-Titern, nachgewiesen mittels ELISA-Technik, und klinischen, radiologischen und laborchemischen Befunden aufzuweisen.

II. Patientengut und Methode

Untersucht wurden 91 Kinder, 47 Mädchen und 44 Jungen im Alter von einigen Wochen bis zu 16 Jahren. 81 Kinder davon hatten eine nachgewiesene Kolonisation oder Infektion mit gramnegativen Bakterien, 12 Kinder dienten als Kontrollgruppe. Nach Art der Infektion wurden die Kinder in 6 Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe 1 = Kinder mit 10^5 gramnegativen Bakterien/ml Urin und der klinischen Diagnose eines Harnwegsinfektes, ohne morphologischen Veränderungen an den Nieren.
Diese Gruppe umfasste 17 Kinder, 10 Mädchen und 7 Jungen. Ein Kind war jünger als 3 Monate, die anderen im Alter zwischen 5 Monaten und 12 Jahren. Alle Kinder befanden sich in stationärer Behandlung.
2. Gruppe 2 = Kinder mit der Diagnose Pyelonephritis oder rezidivierende Harnwegsinfektionen mit radiologisch nachgewiesenen Nierenveränderungen.
Diese 22 Kinder, 15 Mädchen und 7 Jungen, 1 Mädchen davon unter 3 Monaten, waren zum Teil stationär (11 Kinder), zum Teil ambulant in der Pyelonephritis-Sprechstunde (11 Kinder).
3. Gruppe 3 = Kinder mit einer Blutkultur mit gramnegativen Erregern und der klinischen Diagnose einer Sepsis.
Von den 19 Kindern dieser Gruppe waren 11 Kinder jünger als 3 Monate.

4. Gruppe 4 = Kinder mit einem Trachealabstrich mit gramnegativen Bakterien.

Von diesen 17 Kindern waren 10 Kinder unter 3 Monaten.

5. Gruppe 5 = Kinder mit einer Wundinfektion oder einem positiven Augenabstrich.

Es waren dies 6 Kinder, 2 jünger als 3 Monate.

6. Gruppe 6 = Kinder ohne gramnegative Infektion.

Die Kinder dieser Kontrollgruppe lagen stationär wegen eines chirurgischen Eingriffes; alle 10 Kinder waren älter als 3 Monate.

Von den 91 Kindern lag je 1 Lipoid-A-IgG-Titer und von 82 Kindern je 1 IgM-Titer vor (bei 9 Kindern konnten die IgM-Titerbestimmungen aus Serummangel nicht durchgeführt werden). Diese Einzelbestimmungen stammen alle aus einer Untersuchungsreihe = Reihe 1.

Ferner waren zusätzlich vorhanden: Bei 43 Kindern (alle mit Infektionen bzw. Kolonisationen) Verläufe mit mindestens zwei Antikörper-Titerbestimmungen (Reihe 2) und zwar folgendermaßen verteilt:

Gruppe 1 = HWI	6 Verläufe
Gruppe 2 = PN	8 Verläufe
Gruppe 3 = Sepsis	12 Verläufe
Gruppe 4 = Trachealabstr.	12 Verläufe
Gruppe 5 = Wundinfektion	5 Verläufe

Die Lipoid-A-Antikörper waren in einem nicht-kompetitiven Enzymimmunoassay vom sandwich-Typ mit einem Mikro-ELISA-Analysator PR 50 (Gilford) bestimmt worden (Dissertation M.Weiß im Druck).

Die Ergebnisse wurden in die drei Kategorien:

positiv (+),

fraglich positiv (+-),

negativ (-)

eingestuft.

III. Ergebnisse

1. Ergebnisse der Gruppe 1 = Kinder mit einem Harnwegsinfekt ohne morphologische Veränderungen der Nieren (Tabelle 1).

Alle Kinder dieser Gruppe hatten mindestens einen positiven Urinbefund mit 10^5 gramnegativen Bakterien/ml Urin in den letzten ein bis zwei Monaten vor der Antikörper-Titerbestimmung sowie erhöhte Temperaturen über 38°C (außer Fall 1, 10, 16) und eine Leukozytose (über 13.000 beim Säugling und über 10.000 Leukozyten/cmm beim Schulkind) außer Fall 3 und Fall 7, zur Zeit des Harnwegsinfekts.

Die Kinder lagen alle stationär, zum Teil primär wegen rezidivierenden Harnwegsinfektionen, zum Teil wegen anderer Erkrankungen (Tab. 1). Bei keinem Kind waren radiologische Nierenveränderungen bzw. Funktionseinschränkungen der Nieren vorhanden.

Insgesamt (Bestimmungen aus Reihe 1 und 2) hatten 11 von 17 Kindern mindestens 1 positiven IgG-Titer (=64%) und 9 von 17 Kindern mindestens 1 positiven IgM-Titer (=52%), bei einer unterschiedlichen Anzahl von Antikörper-Titerbestimmungen pro Kind. Nimmt man nur die Ergebnisse aus der Reihe 1, d.h. 1 Bestimmung pro Kind, so war IgG in 41% positiv und IgM in 43%.

Bei 16 von 17 Kindern lag der letzte Harnwegsinfekt nicht länger als 3 Wochen zurück. Bei 4 Kindern davon (Fall 2, 3, 4, 7) waren sowohl während der akuten Phase

als auch danach Antikörper-Titerbestimmungen durchgeführt worden. Bei einem Kind (Fall 1) nur längere Zeit nach dem Harnwegsinfekt. Von diesen 5 Kindern, bei denen der Zeitraum zwischen Infektion (= positiver Urinbefund) und Antikörper-Titerbestimmung größer als 30 Tage war, hatte 1 Kind einen hohen IgG-Titer (Fall 3) und 1 Kind einen hohen IgM-Titer (Fall 4).

Sieben Kinder litten unter rezidivierenden Harnwegsinfektionen; sie zeigten während des akuten Stadiums wesentlich häufiger hohe IgG-Titer (80%) als die Kinder mit einem erstmals bekanntem Harnwegsinfekt (42%). Die IgM-Titer waren bei den Kindern mit rezidivierenden Harnwegsinfekten in 40% positiv und in 57% bei den Kindern ohne Harnwegsinfektion in der Anamnese.

Fünf Kinder hatten außer dem Harnwegsinfekt noch eine Wundinfektion mit gramnegativen Bakterien (Fall 1,4,13, 14,17). Keines dieser Kinder besaß einen hohen IgG-Titer; die IgM-Titer entsprachen denen der restlichen Gruppe.

Alle Kinder bis auf zwei (Fall 5,12) standen unter Antibiotikatherapie.

Tabelle 1: Gruppe 1 = Kinder mit Harnwegsinfekt

Fall	Geschl.	Diagnose	Alter	letzte Erreger	letzter HWI akut/nicht akut	IGG	IGM	Versuchs- Reihe
1	M.	rezidivierende HWI, siamesischer Zwilling, Z.n.Trennung,	11Mo.	Proteus m.	x	-	+-	1
2	M.	rezidivierende HWI, weiblicher Pseudohernaphroditismus,	2-4Mo.	Pseudomonas, E.coli	x x x	- +- +	- / -	2 2 2 1 2
3	M.	totale Nahrungsmittelunver- träglichkeit, Grampositive Sepsis, HWI,	1J.-7Mo.	Pseudomonas	x x x x	+ +- +- +-	- / +-	2 1 2 2
4	M.	Z.n. Verbrühung, ventilierversorgter Hädrozephalus, HWI, (häufige Bluttransfusionen und GammaGlobulingaben)	3J.	Pseudomonas, E.coli, Proteus	x x	- - -	+ + +	2 2 1
5	M.	rezidivierende HWI, AGS mit Salzverlust,	2J.	E.coli	x x x x x	+ + + + +	+ + + + +	2 2 2 2 2
6	M.	rezidivierende HWI, Z.n. Meningo- myelozele,	1J.	Pseudomonas	x	+	+-	1
7	M.	HWI, Mb.Cronh,	12J.	Pseudomonas	x x	- + +-	+ + +-	2 1 1
8	M.	rezidivierende HWI,	8J.	E.coli	x	+	-	1

Tabelle 1: Gruppe 1 = Kinder mit Harnwegsinfekt

Fall	Geschl.	Diagnose	letzte Erreger	letzter HMI akut/nicht akut	IGG	IGM	Versuch Reine
Alter							
9	W.	V.a. Subsepsis allergica, HMI,	E.coli	x	-	+	1
10	M.	2.n. Anal- und Rektumataresie, HMI,	Pseudomonas, E.coli	x	+	-	1
11	M.	rezidivierende HMI, 2.n. Blasen- ekstrophie und Epispadie,	Proteus m.	x x x	++ ++ -	+- + +	2 2 1
12	W.	rezidivierende HMI, hohe Quer- schnittslähmung mit Atemlähmung und Tetraplegie,	E.coli	x	+	+-	1
13	M.	Doppelniere, 2.n. Reimplantation Doppelureter, HMI,	Pseudomonas	x	-	+-	1
14	W.	2.n. perforierter Appendizitis, HMI,	E.coli	x	-	+	1
15	M.	Glukogenose Typ I, HMI,	Proteus m.	x	+	+	1
16	W.	hypochlorämische Dehydratation nach Erbrechen, HMI,	E.coli	x x	++ +	+-	1 2
17	W.	Nephrolithiasis, HMI,	Proteus m.	x x	- +-	++ +	2 1

letzte Erreger = $> 10^5$ Gramnegative Bakterien/ml Urin
letzter HMI

- positiver Urinbefund innerhalb der letzten 30 Tage vor Ak-Bestimmung
akut

2. Ergebnisse der Gruppe 2 = Kinder mit der Diagnose Pyelonephritis (Tabelle 2).

Bei allen Kindern dieser Gruppe waren radiologisch nachweisbare Nierenveränderungen und/oder Funktions-einschränkungen der Nieren vorhanden.

Bei 14 von 22 Kindern (=63%) ließ sich insgesamt (Reihe 1 und 2) mindestens 1 positiver IgG-Titer und bei 18 von 20 Kindern (=90%) 1 positiver IgM-Titer feststellen.

Zählt man nur die Bestimmungen aus Reihe 1, so hatten 45% der Kinder hohe IgG-Titer und 94% ein hohes IgM.

Die Titerbestimmung war bei 7 Kindern nur während des akuten Stadiums (letzter Harnwegsinfekt nicht länger als 30 Tage vor der Antikörperbestimmung zurück), bei 6 Kindern sowohl in der akuten Phase als auch danach und bei 9 Kindern nur längere Zeit nach einem akuten Schub durchgeführt worden. Von den insgesamt 15 Kindern, bei denen der letzte Harnwegsinfekt länger als 30 Tage zurück lag, zeigten 12 Kinder einen positiven IgM-Titer und 10 Kinder einen hohen IgG-Titer (Tab.2).

Elf Kinder (Fall 1,2,5,8,11,12,14,15,16,17,21) lagen nicht stationär, sondern kamen regelmäßig in ein- bis zweimonatigen Abständen in die Pyelonephritis-Sprechstunde. Diese ambulante Untersuchung umfaßt in der Regel die Urinkontrolle auf Bakterien, die Blutbilduntersuchung und den klinischen Befund, besonders das subjektive Befinden seit dem letzten Sprechstundentermin (Abbildung 1). Die Kinder 1,5 und 11 befanden sich am Tage der Ak-Titerbestimmung zum erstenmal in der Sprechstunde, so daß

- 11 -
keine Verlaufsbeobachtung möglich war.

Bei den stationären Kindern wurde nicht zwischen einer symptomatischen und einer asymptomatischen Pyelonephritis unterschieden.

Außer der Pyelonephritis hatten 3 Kinder (Fall 3, 18, 20) noch einen Wund- bzw. Rachenabstrich mit gramnegativen Bakterien.

Kind 18 kam etwa 3 Wochen nach der Ak-Titeruntersuchung durch ein Herzkreislaufversagen bei Aspirationspneumonie ad exitum.

Tabelle 2: Gruppe 2 = Kinder mit Pyelonephritis

Fall Alter Diagnose
Geschl.

letzte Erreger letzter BVI IgG IgM Versuch
akut/nicht akut Reihe

1	6J. w.	Z.n.Ureterneuplastation bei Doppelniere mit Ureter duplex im Alter von 5 Monaten, FM,	nicht bekannt	x	+	+	+	1
2	12J. w.	Z.n.Nephrektomie bei hypoplastischer Niere im Alter von 8 Jahren, FM,	E.coli	x	+	+	+	1
3	10J. w.	Dermatomyositis, rezidivierende BVI seit 1 Jahr, FM,	Pseudomonas, E.coli	x	x	-	+	2
				x	x	+	+	2
				x	x	+	+	2
				x	x	+	+	2
				x	x	+	+	2
4	1J. m.	Z.n.Ureterneuplastation bei Fehllehrbildung, FM,	Pseudomonas	x	+	+	+	1
5	8J. w.	Enuresis nocturna, rezidivierende BVI seit 5 Jahren, FM,	nicht bekannt	x	-	+	+	1
6	17J. m.	Z.n.Hydronephrose, neurogen bedingte Blasenentleerungsstörung, rezidivierende BVI, FM,	Pseudomonas, Proteus m.	x	+	-	+	2
7	13J. m.	Z.n.Nephrektomie bei Hufeisenniere und Hydronephrose im Alter von 1 Jahr, FM,	E.coli	x	+	/	+	1
8	14J. w.	Z.n.Nephrektomie bei pyelonephritisch veränderter Schenkelniere im Alter von 12J., FM,	nicht bekannt	x	+	+	+	1
9	8Mo. m.	Z.n.transurethraler Klappenresektion im Alter von 7 Monaten, FM,	Proteus m.	x	+	+	+	2
10	11J. m.	rezidivierende Nephrolithiasis, FM,	E.coli	x	+	+	+	1
11	5J. w.	rezidivierende BVI seit 6 Monaten, FM,	nicht bekannt	x	+	+	+	1
12	6J. w.	Nierenuntermaß bds. bei pyelonephritischer Schädigung, Ostiumsteniebildung, FM,	E.coli	x	+	+	+	1

Fall	Alter	Diagnose	letzte Erreger	letztcr Evt ant./nicht ant	IgG	IgM	Viruse Antik
13	2-Mo.	chronische Nierenanfallsienz, Hydrocephalus, Stenose im Alter von 3 Monaten, 2-nephrectomie bei stummer Doppelniere im Alter von 5 Monaten, FM,	Pseudomonas, E. coli, Klebsiellen	X	X	X	X
14	14 J.	chronisch rezidivierende Evt seit 2 Jahren, FM,	E. coli	X	X	X	X
15	6 J.	Hypoplasie und Dysplasie des Nierenbeckens, FM,	E. coli	X	X	X	X
16	12 J.	2-n-Östereimplantation im Alter von 9 J., kongenitale Nierenhypoplasie, FM,	E. coli	X	X	X	X
17	12 J.	2-n-Nephrectomie im Alter von 5 Jahren bei pyeloneurisch veränderter Schrumpfniere, FM,	E. coli	X	X	X	X
18	7 J.	2-n-Pneumokokkenmeningitis im Alter von 3 Monaten, Pneumonie, FM,	E. coli	X	X	X	X
19	14 Mo.	Hydrocephalus bds. bei Urethralklappen, 2-n-Allege eines Ureterostomas im Alter von 4 Monaten, FM,	E. coli, Pseudomonas	X	X	X	X
20	10 Mo.	Ulrich-Turner-Syndrom, hydrocephrische Schrumpfnieren bei Ureterabgangsstenose, 2-n-Resektion der Stenose als Pyeloplastik im Alter von 9 Monaten, FM,	Pseudomonas	X	X	X	X
21	12 J.	funktionelles Pohlverhältnis des s.-sphinkter vesicae externus, FM,	E. coli, Klebsiellen	X	X	X	X
22	8 Mo.	Hydrocephalus bds. bei Urethralklappen und 2-n-Ureterostomastomie (Op. alt 8 Mo.), FM,	Pseudomonas	X	X	X	X

Fall 2

Sprechstunde x x
 Urinbefund + -
 Blutbild - -
 subjektives Befinden - -

IGc/IGH



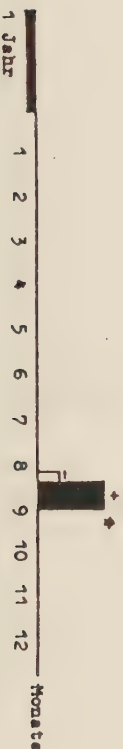
Abbildung 1

Urinbefund + $\Rightarrow 10^5$ Gramnegative
 Bakterien/ml Urin,
 Blutbild + = Leukozytose,
 subjektives Befinden + = Schmerzen,
 * = am gleichen Tage durchgeführte
 Ak-Titerbestimmungen mit einem anderen
 Ergebnis und zwar:
 Fall 3: +/ -, 12: +/ -, 16: +/ +.

Fall 8

Sprechstunde xxxxxxxx x
 Urinbefund - -
 Blutbild - -
 subjektives Befinden - -

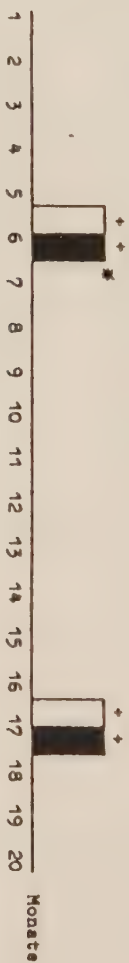
IGc/IGH



Fall 12

Sprechstunde	x	x	x	x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Urinerfund	+	+	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Blutbild			-			-			-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
subjektives Befinden	-	-	-	-		-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

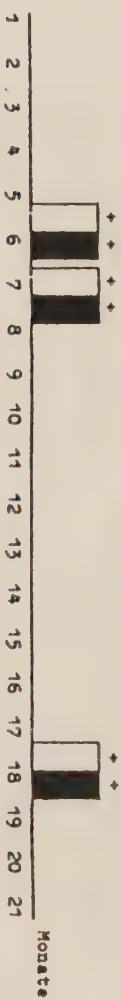
IgG/IgM



Fall 14

Sprechstunde	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinerfund	+	+		+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Blutbild	-					+	-	-												-
subjektives Befinden	-	-		-	-	+	-	-	-	+	-		-	-	+	-	-	-	-	-

IgG/IgM



Fall 15

Sprechstunde x x x
 Urinbefund + - -
 Blutbild - - -
 subjektives Befinden + - -

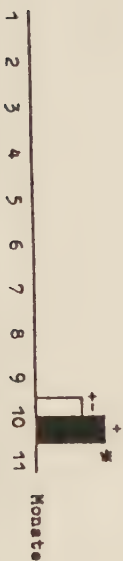
IgG/IgM



Fall 16

Sprechstunde x x
 Urinbefund - -
 Blutbild - -
 subjektives Befinden - -

IgG/IgM



Fall 17

Sprechstunde
 Urinbefund
 Blutbild
 subjektives
 Befinden

x	x			x			x
+	-		-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-
-	-		-	-	-	-	-

IgG/IgM

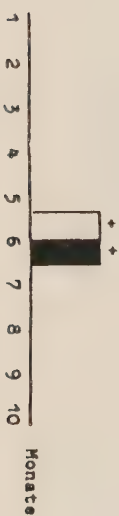


Fall 21

Sprechstunde
 Urinbefund
 Blutbild
 subjektives
 Befinden

x				x	x		x	x
+			+	+	-	+	+	+
			-	-	-	-	-	-
			+	-	-	-	-	-

IgG/IgM



3. Ergebnisse der Gruppe 3 = Kinder mit einer Sepsis
(Tabelle 3).

Alle Kinder dieser Gruppe hatten eine positive Blutkultur, außer Kind 8, bei dem die Diagnose Sepsis rein klinisch gestellt wurde.

Ferner zeigten alle Kinder Temperaturen über 38°C, außer Fall 10, eine Leukozytose (über 13.000 beim Säugling, über 12.000 beim Kleinkind und über 10.000 Leukozyten/mm³ beim Schulkind) außer Fall 5 und den beiden Leukämiekindern (Fall 13 und 19). Eine Thrombozytopenie unter 80.000/mm³ hatten alle Kinder bis auf die Fälle 4, 5 und 9.

Insgesamt (Reihe 1 und 2) besaßen 13 von 19 Kindern (=68%) mindestens 1 positiven IgG-Titer und 8 von 19 Kindern (= 42%) einen positiven IgM-Titer. Bei einmaliger Titerbestimmung (nur Reihe 1) pro Kind hatten 21% der Kinder hohe IgG-Titer und 38% ein hohes IgM (Abb. 3).

Bei den 11 Kindern, die kleiner als 3 Monate waren, ließ sich insgesamt bei 8 Kindern mindestens 1 hoher IgG-Titer und bei 4 Kindern ein positiver IgM-Titer nachweisen. Sowohl ein hohes IgG als auch IgM zeigten 3 Säuglinge (Fall 1,12,17).

Alle Kinder standen unter Antibiotikatherapie.

Bei 10 Kindern (Fall 2,3,4,6,8,9,10,14,17,18) lagen noch andere Infektionen bzw. Kolonisationen vor, nämlich zwei Harnwegsinfekte (Fall 3,9), eine Pneumonie (Fall 14) sowie positive Tracheal- und Wundabstriche (Tabelle 4).

In einem Zeitraum von etwa 3 Wochen vor der Ak-Titerbestimmung hatten 4 Kinder eine Austauschtransfusion, 7 Kinder Gammaglobuline und 5 Kinder Bluttransfusionen erhalten. Zum Teil handelte es sich dabei um die gleichen Kinder (Tabelle 4). Von den 4 Kindern, die eine Austauschtransfusion erhalten hatten, zeigten 3 hohe IgG-Titer und 2 ein hohes IgM. Im Vergleich dazu die restlichen Kinder: Hier hatten 10 von 15 Kindern einen positiven IgG-Titer und 6 von 15 ein hohes IgM. Bei den 8 Kindern, die Gammaglobuline erhalten hatten, wurde in 63% ein hoher IgG-Titer und in 25% ein hoher IgM-Titer gefunden, während die Kinder ohne Gammaglobulingabe zu 72% IgG positiv und zu 54% IgM positiv waren. Soweit von diesen Kindern mehrere Ak-Titerbestimmungen vorlagen, wurde der Verlauf in Abbildung 2 dargestellt. Insgesamt waren 12 Verläufe mit vergleichbaren Ak-Titern, d.h. Bestimmungen aus einer Untersuchungsreihe (Reihe 2) vorhanden (Abb. 2).

Vier Kinder verstarben in einem Zeitraum von einem Monat nach der Ak-Titerbestimmung. Es waren dies die Fälle 8, 15, 16 und 18.

Tabelle 3: Gruppe 3 = Kinder mit Sepsis

Fall	Diagnose	Erreger	pos. Bk., Tage vor Ak-Best.	Alter am Tage der Ak-Best.	IGC	IGM	Versuchsreihe	
1	Z.n. Zwerchfeldefekt, Sepsis,	E. coli	3	3	117. 160.	+	+	2
2	Down-Syndrom, Z.n. Nephrektomie wegen Zystenniere, Herzvitium, Sepsis,	Pseudomonas	5 7 26 34	6 9 19 27	257. 277. 1M. 160. 1M. 247.	- - - -	+-	2 2 1 1
3	Enteritis, BWI, Sepsis,	E. coli	3	3	2M.	+	-	1
4	Z.n. Zwerchfeldefekt und Langzeit-Intubation, Sepsis,	Pseudomonas	18 13 19 21	2 13 13 21	297. 1M. 47. 1M. 108. 1M. 197.	- - - +	-	2 2 2 1
5	Dermatomyositis, V.a. Sepsis,	Enterobacter cloacae	1 5 18 62	1 5 18 62	160. 160. 160. 160.	+	+	2 1 2 2
6	unreife Frühgeburt, V.a. Sepsis neonatorum,	Enterobacter sakazakii	16	16	12M. 247.	+	-	2
7	Z.n. Gallengangsstenose, schwere allgemeine Dysenterie, Sepsis,	Klebsiella o.	1	1	37. 30.	-	/	2
8	All., V.a. Sepsis (kein Exzernatwels), Colitis, chron. Bronchopneumonie,	Bif. Bif.	-	-	-	-	/	2
9	residuiierende BWI, Infektkrampf, Urosepsis,	E. coli	3 12 35 38	6 9 32 35	17M. 18M. 18M. 19M.	+	+	2 1 1 2
10	Zwillingsschwangerschaft, Langzeitintubation, Sepsis,	Serratia l.	4 5 27	4 5 27	1M. 197. 1M. 207. 2M. 17.	+	-	2 1 2
11	Frühgeburt nach EPH-Gestose, septischer Schock,	Klebsiella o.	3	3	9M. 110.	+	-	2
12	Stenobesinterum, Sepsis,	E. coli	1 6 13 17 21 23	1 1 6 13 21 23	147. 147. 197. 260. 1M. 1M. 47. 1M. 60.	- - - - - +	-	2 2 2 2 1 2

Tabelle 3: Gruppe 3 = Kinder mit Sepsis

Fall	Diagnose	Erreger	pos.Bk.,Tage vor Ak-Best. erste letzte	Alter am Tage der Ak-Best.	IgG	IgM	Versuch Reihe
13	ALL, interstitielle Pneumonie, akutes Abdomen, Sepsis,	Enterobacter, E.coli	5 29 31 31 42 70	14J. 14J. 14J. 14J. 14J.	+	-	2
14	Frühgeburt, Langzeitintubation, Pneumonie, Sepsis,	Pseudomonas	♂ 17 17 24 24 6M.	1M. 9T. 1M. 25T. 2M. 14T. 3M. 1T. 3M. 8T. 8M. 2T.	+	-	2
15	V.a. Megacystis-Microcolon-Intesti- nal-Hypoperistalsis-Syndrom, Sepsis, E.coli	Serratia, Enterobacter c., Klebsiella p., E.coli	3 24 24 59 90 4M. 5M. 6M.	2M. 25T. 3M. 17T. 4M. 20T. 6M. 8T. 7M. 8M. 9M.	-	-	2
16	Viskott-Aldrich-Syndrom, Pneumonie, Sepsis,	Enterobacter agglomerans	2 6 27	9J. 9J. 9J.	-	-	2
17	Frühgeburt, Mukoviszidose, Sepsis,	E.coli, Serratia l.	8 17 21 30 49	12T. 2T. 25T. 1M. 4T. 1M. 23T.	+	+	2
18	Osteosarkom, Sepsis,	E.coli	1 1	13J. 13J.	+-	-	2
19	ALL, Sepsis,	E.coli	♂ 4 18 22 31	11J. 4 11J. 11J. 11J.	-	-	2

pos.Bk. = positive Blutkultur, Ak-Best. = Antikörper-Titerbestimmung, ♀ = am gleichen Tage;

Tabelle 4: Kinder der Gruppe 3 mit einem positiven IgG-Titer

Fall	Alter <3M./>3M.	Sepsis klin./Blutk.	andere Infektionen	spezielle Therapie	IgG	IgM	Reihe
1	x	x	-	-	+	+-	2
3	x	x	Harnwegsinfekt	Gammaglobulinalgaben, Bluttransfusionen	+	-	1
5	x	-	-	-	+	+-	2
					-	+	1
					+	+	2
6	x	x	Nabelabstrich pos.	Gammaglobulinalgaben	+	-	2
					+	-	1
7	x	x	-	-	+	+	2
					-	/	1
8	x	x	Tracheal-, Wund-, Augenabstrich pos.	Gammaglobulinalgaben, Bluttransfusionen	+	-	2
					-	/	1
9	x	x	Harnwegsinfekt	-	+	-	2
					+	+	2
					+-	+	1
10	x	x	Trachealabstrich pos.	Austauschtransfusion	+	-	2
					+-	-	1
					+	-	2
12	x	x	Wundabstrich pos.	Austauschtransfusion	-	-	2
					+	-	2
					+	-	2
					+	-	2
					+	+	1
					+	-	2

Tabelle 4: Kinder der Gruppe 3 mit einem positiven IgG-Titer

Fall	Alter < 3M. / > 3M.	Sepsis klin. / Blutk.	andere Infektionen	spezielle Therapie	IgG 15:	Reihe
13	x	x	-	Gammaglobulinsgaben, Bluttransfusionen	+ - - - -	2 1 2 2 2
14	x	x	Pneumonie	-	+ - - - + -	2 2 2 2 1 2
15	x	x	Wundabstrich positiv	Gammaglobulinsgaben, Bluttransfusionen	- +- + + + +	2 1 2 2 2 2
17	x	x	Trachealseabstrich pos.	Austauschtransfusion	+ + +- + +	2 2 1 2 2

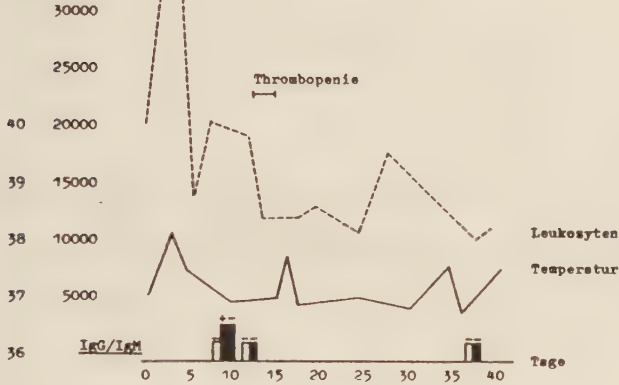
Sepsis klin.: Temperaturerhöhung über 38°C, Leukozytose, Thrombozytopenie,
Blutk.: positive Blutkultur,
andere Infektionen: andere Infektionen mit gramnegativen Erregern,

Abbildung 2: Verläufe von Kindern mit Sepsis

Fall 2

pos. Blutk.

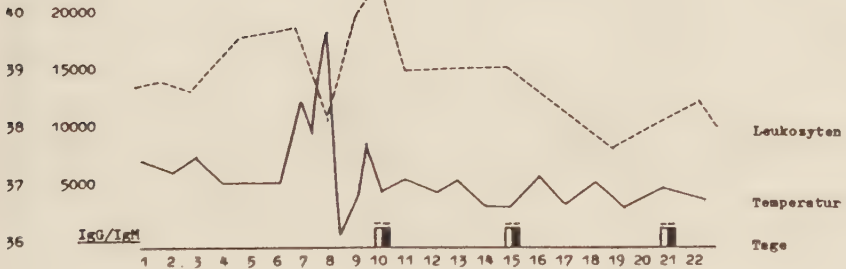
Temp./Leuko.



Fall 4

pos. Blutk.

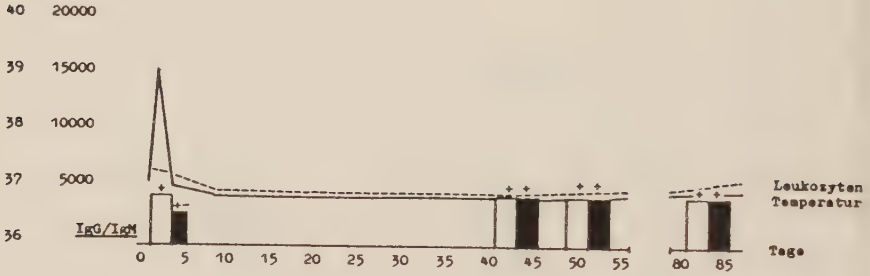
Temp./Leuko.



Fall 5

pos. Blutk.

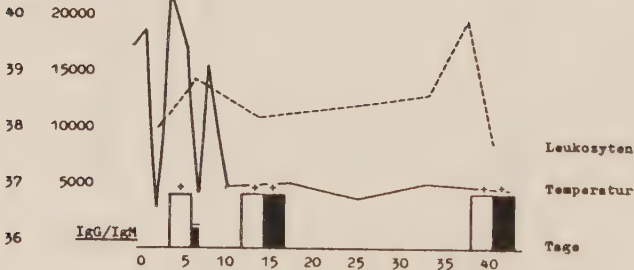
Temp./Leuko.



Fall 9

pos. Blutk.

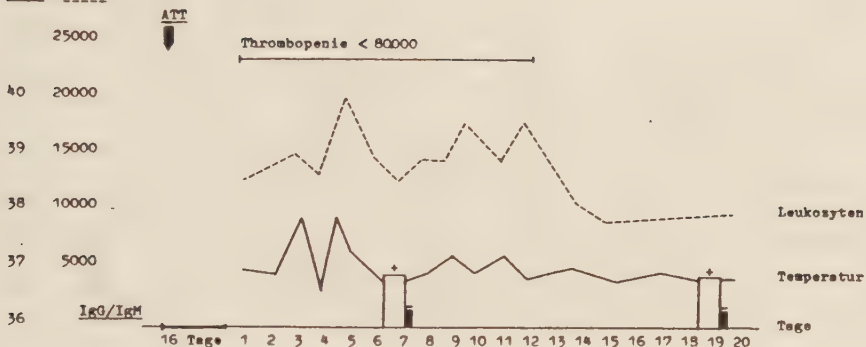
Temp./Leuko.



Fall 10

pos. Blutk.

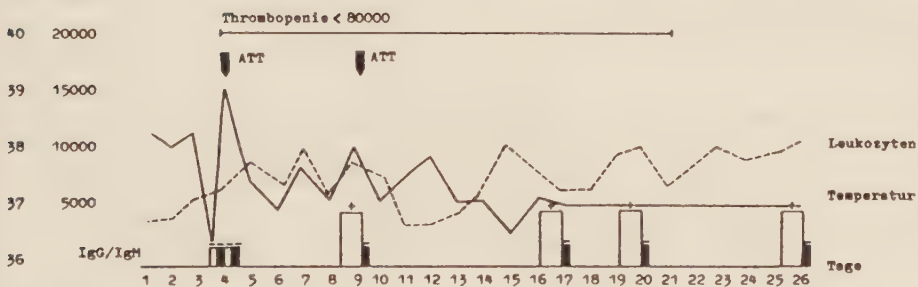
Temp./Leuko.



Fall 12

pos. Blutk.

Temp./Leuko.

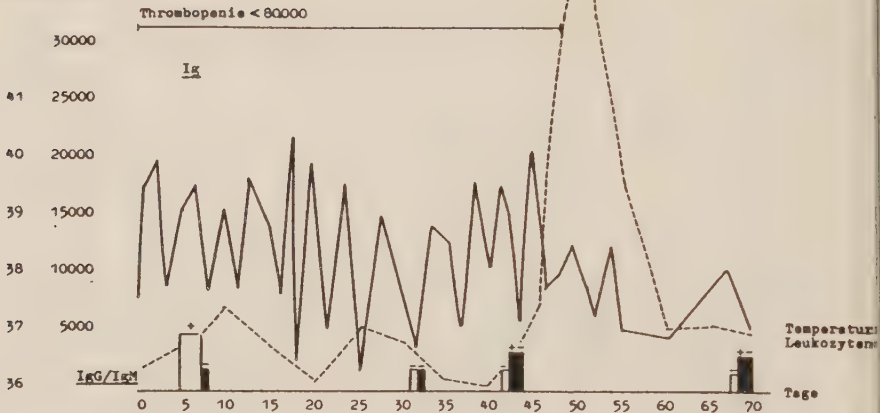


ATT = Austauschtransfusion

Fall 13

pos. Blutk.

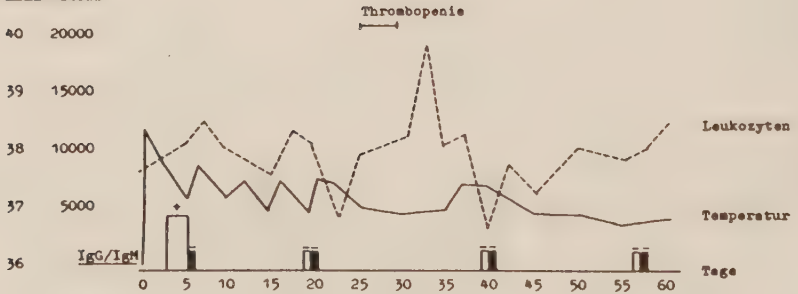
Temp./Leuko.



Fall 14

pos. Blutk.

Temp./Leuko.

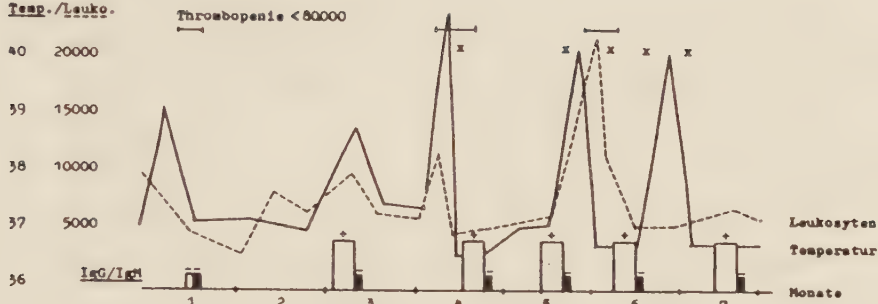


Ig = Gamma globulins

Fall 15

pos. Blutk.

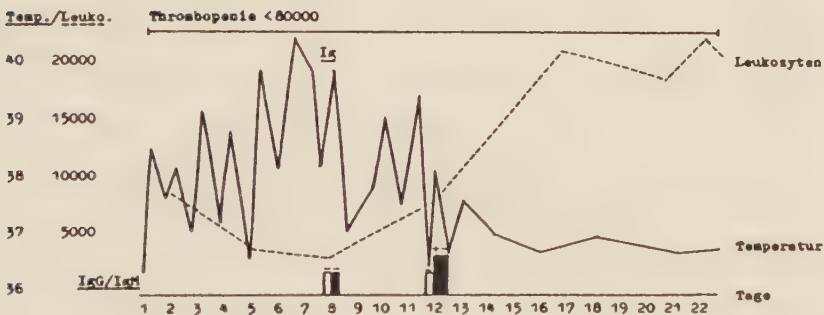
Temp./Leuko.



Fall 16

pos. Blutk.

Temp./Leuko.

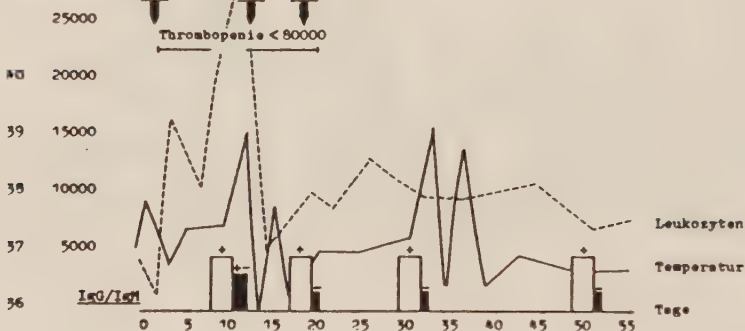


x = Bluttransfusion
Ig = Immunglobulingabe

Fall 17

pos. Blutk.

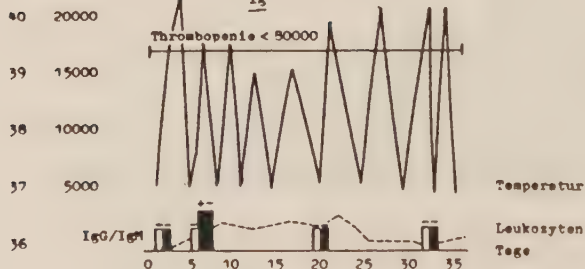
Temp./Leuko.



Fall 19

pos. Blutk.

Temp./Leuko.



ATT = Austauschtransfusion
 x = Transfusion
 Ig = Immunglobulingabe

4. Ergebnisse der Gruppe 4 - Kinder mit einem positiven Trachealabstrich (Tabelle 5).

In dieser Gruppe besaßen alle Kinder mindestens einen Trachealabstrich mit gramnegativen Bakterien in einem Zeitraum von maximal 3 Wochen vor der Antikörper-Titerbestimmung.

Insgesamt hatten 11 von 17 Kindern mindestens 1 hohen IgG-Titer (=65%) und 7 von 17 Kindern einen positiven IgM-Titer (=41%). Bei nur einmaliger Bestimmung waren 4 von 17 Kindern IgG positiv (=24%) und 2 von 16 Kindern IgM positiv (=13%) (Abb. 3).

Teilt man das Ergebnis nach dem Alter auf, so zeigten in der Gruppe der Kinder, die jünger als drei Monate waren, 5 von 10 Kindern einen hohen IgG-Titer und 1 von 10 Kindern einen hohen IgM-Titer. Bei den älteren Kindern hatten 6 von 7 Kindern ein hohes IgG und ebenfalls 6 von 7 ein hohes IgM.

In der Tabelle 5 wurde unterschieden zwischen einer Trachealkolonisation und einer Trachealinfektion.

Die Kriterien für eine sichere Infektion waren: Lungeninfiltrat, Fieber, Leukozytose und eine eitrige Trachealsekretion. Dies traf für zwei Kinder (Fall 8 und 16) zu. Sie hatten beide weder positive IgG-Titer noch positive IgM-Titer. Eine Infektion wurde als wahrscheinlich angenommen, wenn die Symptome Fieber, Leukozytose oder eitrige Sekretion vorhanden waren. Dies war der Fall bei den Kindern 3,10,11,13,14. Bei 3 von diesen 5 Kindern waren hohe IgG-Titer und bei 4 Kindern hohe IgM-Titer nachgewiesen worden.

Von den 10 Kindern mit einer Trachealkolonisation hatten 6 Kinder einen hohen IgG-Titer und 3 Kinder einen hohen IgM-Titer.

Fünf Kinder litten zusätzlich unter einer anderen Infektion mit gramnegativen Bakterien und zwar hatte ein Kind (Fall 13) eine Sepsis, zwei Kinder eine Otitis media und die restlichen Kinder positive Wund- und Augenabstriche (Tabelle 6).

Alle Kinder bis auf Kind 2 erhielten Antibiotika; bei Kind 12 waren keine Angaben diesbezüglich zu finden. Kurze Zeit vor der Ak-Titerbestimmung hatten 9 Kinder Bluttransfusionen und zwei Kinder Gammaglobuline erhalten (Tabelle 6).

Zwei Kinder kamen ad exitum; Kind 13 zwei Monate nach der Ak-Titerbestimmung, Kind 16 am gleichen Tage.

Tabelle 5: Gruppe 4 - Kinder mit einer Trachealkolonisation oder Infektion

Fall	Diagnose/Therapie	Trach. Erreger K./T.	pos. Trachabstr. Tage vor Ak-Best. erster letzter	Alter am Tage IgG Igt Reihe
1	Frühgeburt, Langzeitintubation, Atemnotsyndrom, Hydrozephalus,	X Pseudomonas	23 36	2M. 12T. 2M. 25T.
2	Z.n. Autounfall, hoher Querschnitt, Langzeitintubation,	X Pseudomonas, Serratia m.	ständig	6J.
3	akute Glomerulonephritis, Z.n. Bronchopneumonie,	? E. coli	10 15 17 10 23 23 46 39 53 64	5J. 5J. 5J. 5J. 5J. 5J. 5J. 5J. 5J. 5J.
4	Frühgeburt, Langzeitintubation, Op ductus Botalli,	X Pseudomonas, E. coli	16 19 21 6 38 1 50 86 42	25T. 28T. 30T. 1M. 16T. 1M. 28T. 3M. 2T.
5	Frühgeburt, Langzeitintubation,	X E. coli	79	4M.
6	Frühgeburt, Langzeitintubation, Herniotomie,	X E. coli	18 3 27 34 13 28 49 28 73 18 90 41	2M. 8T. 2M. 17T. 2M. 24T. 3M. 7T. 4M. 1T. 4M. 24T.
7	Frühgeburt, Langzeitintubation, Nabelsternum,	X Pseudomonas	8 32 36 3 21 62 29	12T. 36T. 1M. 10T. 1M. 28T. 2M. 26T.
8	Frühgeburt, Langzeitintubation,	X Pseudomonas	15 26 2 42 4 48 6 51 1 90 20	2M. 11T. 2M. 27T. 3M. 2T. 3M. 5T. 4M. 14T.

Tabelle 2: Gruppe 2 - Kinder mit einer fröhselkolonisation oder Infektion

Fall	Diagnose/Therapie	fröhs. Erreger K./L.	pos. fröhsbetr. Tage vor Ak-Best. erster letzter	Alter am Tage IgG der Ak-Best.	Reihe
9	Fröhsgeburt, Lungsseitintubation,	x Klebsiella o., Pseudomonas	30 34 37 30	1M.112. 1M.152. 1M.162. 2M.192.	- - - - 2 2 2 2
10	primärale Dystrophie, 2.o. Neonagus- strosis, Lungsseitintubation, respi- divierende Pneumonien,	? Pseudomonas, Klebsiella p., Serratia m.	3 27 28 46 23 100	3M. 62. 3M.262. 4M. 22. 4M.202. 5M.	+ - - - - 2 2 2 2 2
11	2.o. angeborener Atelaktase durch stenosierenden Stambronchus, Lungs- seitintubation, häufige Broncho- pneumonien,	? Pseudomonas, Serratia m.	3 2 10 80 15	13M. 13M. 13M. 16M.	+ + - - 2 2 2 2
12	Fröhsgeburt, Lungsseitintubation,	x Pseudomonas	nicht bekannt	1M.132. 1M.242. 2M. 32. 2M. 72. 2M.112. 3M. 72.	+ - - - - - 2 2 2 2 2 2
13	Fröhsgeburt, Lungsseitintubation, residivierende Bronchopneumonien, Sepsis, Otitis media, Myopethie,	? Pseudomonas, Klebsiella, E.coli	17 12 15 38 47 90 21 5M. 7M.	13M. 13M. 13M. 13M. 13M. 13M. 13M. 13M. 20M.	+ - - - - - - - - 2 2 2 2 2 2 2 2
14	Fröhsgeburt, Lungsseitintubation, interstitielle Pneumonie, Otitis media,	? Pseudomonas, E.coli	1 15 26 29 6 75 7M.	12. 12. 262. 292. 292. 7M.132. 7M.	- - - - - - - 2 2 2 2 2 2 2
15	Fröhsgeburt, Lungsseitintubation, 2.o. sehnförmiger Sepsis,	x Pseudomonas,	32 3	1M.202.	- - - - 1
16	Fröhsgeburt, Lungsseitintubation, nervöse Blutung, Hydrozephalus,	x Pseudomonas	36 3	1M.202.	- - - - 1
17	embryonales intrakranielles Carcinom, Lungsseitintubation,	x Klebsiella p.	8 3 3	3M. 3M. 3M.	+ - - 2 2 2

fröhs. ? = fröhsliche Infektion, 8 = am gleichen Tage,
K. = Kolonisation,
L. = Infektion,

Tabell 5: Gruppe 4: Kinder mit einem positiven IgG- oder IgM-Titer

Fall	Alter Jh./M.	Trachealabstrich	andere Infektionen	spezielle Therapie	IgG	IgM	Reihe
10	x	fragliche Infektion	-	Bluttransfusionen	+	+	2
					-	-	1
					+	-	2
					+	+	2
					+	+	2
11	x	fragliche Infektion	-	Gammaglobuline	+	+	2
					/	+	2
					-	+	1
					+	+	2
12	x	Kolonisation	-	-	+	-	2
					+	-	2
					-	-	1
					+	-	2
					+	-	2
					+	-	2
13	x	fragliche Infektion	Otitis media, Sepsis, positiver Augenabstrich,	Gammaglobuline	+	+	2
					+	+	2
					+	+	2
					+	+	1
					+	+	2
					+	+	2
					+	+	2
14	x	fragliche Infektion	Otitis media, positiver Augenabstrich,	Bluttransfusionen	-	/	2
					+	-	1
					/	-	2
					-	-	2
					-	-	2
17	x	Kolonisation	-	-	+	+	2
					-	+	1
					-	-	2

3. Ergebnisse der Gruppe 5 = Kinder mit einer Wundinfektion oder einem positiven Augenabstrich (Tabelle 7). Von den 6 Kindern dieser Gruppe hatten 5 mindestens einen hohen IgG-Titer (=83%) und 3 Kinder einen hohen IgM-Titer (=50%). Verwertet man nur das Ergebnis einer Titerbestimmung pro Kind (Abb. 3), so besaßen 4 von 6 Kindern einen hohen IgG-Titer (=67%) und 1 von 6 Kindern einen hohen IgM-Titer (=17%).

Bei 4 Kindern war noch eine andere Infektion mit gram-negativen Bakterien vorhanden. Kind 1 hatte einen Harnwegsinfekt, Kind 2 einen positiven Trachealabstrich, Kind 3 ein positives Pleurapunktat und Kind 4 eine Bakteriämie.

An spezieller Therapie hatten kurze Zeit vor der Titerbestimmung die Kinder 1 und 3 Gammaglobuline, die Kinder 2,3,4 eine Austauschtransfusion und die Kinder 1 und 3 Bluttransfusionen erhalten. Die zwei Kinder mit den Gammaglobulingaben besaßen beide hohe IgG- und IgM-Titer. Von den 3 Kindern mit einer Austauschtransfusion hatten 2 Kinder positive IgG-Titer und 2 Kinder positive IgM-Titer.

Bis auf Kind 5 standen alle Kinder unter Antibiotikatherapie.

Kind 2 verstarb etwa 5 Wochen nach der Antikörperuntersuchung an einer chronischen Peritonitis.

Tabelle 7: Gruppe 5 - Kinder mit einer Wundinfektion oder Augeninfektion

Fall	Diagnose	Erreger	pos. Abstr.		Alter am Tage der Ak-Best.	IgG	IgM	Reihe
			Tage vor erster	Tage vor letzter				
1	Z.n. Verbrennung, Pneumonie, Wundinfektion,	Enterobacter a., Pseudomonas	11	3	6J.	+	-	2
			13	5	6J.	+	-	2
			20	3	6J.	+	+	1
			31	14	6J.	+	+	2
2	Frühgeburt, Z.n. Gestroschisis, grampositive Sepsis, Wundinfektion,	Pseudomonas	14	14	1M. 9T.	-	-	2
			25	25	1M. 20T.	-	-	1
			27	27	1M. 22T.	+	-	2
			47	1	2M. 11T.	-	-	2
			54	8	2M. 18T.	+	/	2
			65	19	2M. 30T.	-	-	2
			34.	21	3M. 23T.	-	-	2
3	Z.n. Ösophagusatresie, Wundinfektion,	Pseudomonas, citrobacter	2	2	10T.	-	+	2
			10	10	13T.	-	-	2
			13	13	26T.	-	-	2
			20	20	28T.	+	-	1
			21	21	29T.	+	-	2
			27	27	1M. 5T.	-	/	2
			50	50	1M. 28T.	+	-	2
4	Cerebralschaden, Amaurose, Hydrozephalus, V.a. Sepsis, positiver Hautabstrich,	E.coli, Pseudomonas	3	3	6J.	-	+	1
			5	5	6J.	-	+	2
			6	6	6J.	-	+	2
5	Z.n. schwerer postpartaler Asphyxie, akute Niereninsuff., Augenebstrich positiv,	E.coli	3	3	5M.	+	/	2
			5	5	5M.	+	-	2
			7	7	5M.	/	-	2
			11	11	5M.	+	-	1
6	Z.n. Verbrühung, Wundinfektion,	Pseudomonas	16	16	1J. 5M.	+	-	1

Sieben Kinder hatten insgesamt (4 in der Gruppe Sepsis und 3 in der Gruppe Wundabstrich) eine Austauschtransfusion erhalten; 71% dieser Kinder besaßen einen hohen IgG-Titer und 57% einen hohen IgM-Titer. Im Vergleich dazu die restlichen 18 Kinder dieser zwei Gruppen: Hier hatten 72% einen positiven IgG-Titer und 39% einen positiven IgM-Titer.

Zwölf Kinder (8 aus der Gruppe Sepsis, 2 aus der Gruppe Trachealabstrich und 2 aus der Gruppe Wundabstrich) standen unter Gammaglobulintherapie. Sie hatten zu 75% ein hohes IgG und zu 50% ein hohes IgM, während die Vergleichsgruppe in 67% hohe IgG- und in 40% hohe IgM-Titer besaß.

6. Ergebnisse der Gruppe 6 = Kinder ohne Infektion =
Kontrollgruppe (Tabelle 8).

Von den 10 Kindern dieser Gruppe besaßen alle 10 einen hohen IgG-Titer und 5 Kinder einen hohen IgM-Titer.

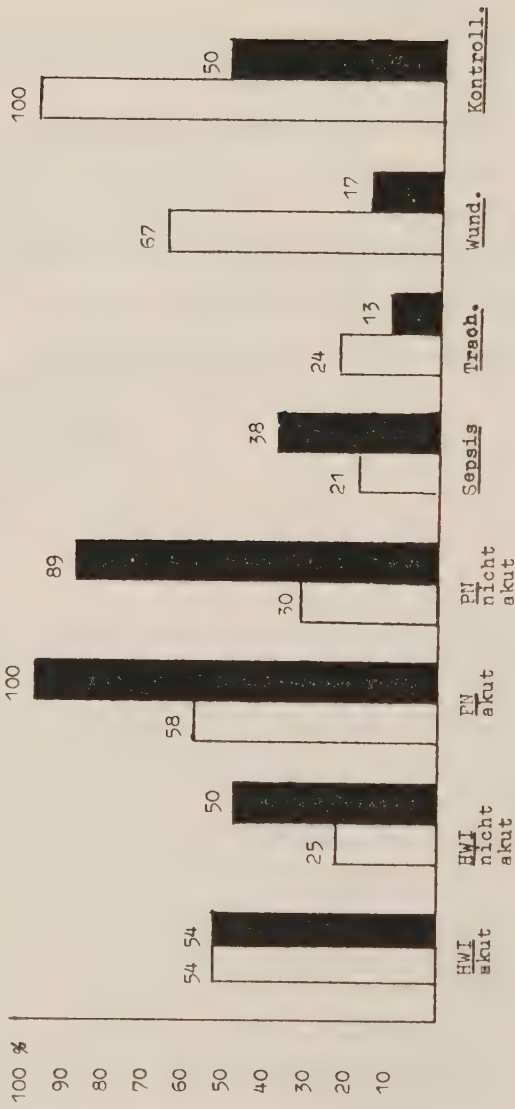
Es war pro Kind nur ein Antikörper-Titer vorhanden, so daß keine Verlaufsbeobachtungen möglich waren.

Laut Anamnese hatte kein Kind kurze Zeit vor der Ak-Titerbestimmung eine Infektion durchgemacht.

Tabelle 8: Gruppe 6 = Kontrollgruppe

Fall	Geschl.	Diagnose/Therapie	IgG	IgM	Reihe
Alter					
1	m.	Gaumenspalte, Verschluß des harten Gaumens,	+	+	1
	3J.				
2	m.	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, operativer Ver-	+	-	1
	7Mo.	schluß,			
3	m.	Hodenhochstand, Leistenhernie,	+	+	1
	3J.	Orchidopexie, Herniotomie,			
4	m.	Tu. rechte Hals-Schulterpartie,	+	+-	1
	1J.	stationär zur Beobachtung,			
5	w.	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte,	+	+	1
	6J.	Verschluß einer retromaxillären Lücke,			
6	m.	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte,	+	+	1
	3J.	Verschluß des harten Gaumens,			
7	m.	Lippenspalte,	+	-	1
	7Mo.	operativer Verschluß,			
8	w.	Z.n. Analatresie mit Analfistel und HVI,	+	+	1
	3J.	schwerer pränataler Schaden, V.a. Muskelschwäche, stat. zur PE.,			
9	m.	Stridor connatus,	+	-	1
	4Mo.	stat. zur Bronchoskopie,			
10	w.	Gaumenspalte, Pierre Robin-Syndrom,	+	+-	1
	4J.	Korrektur-Op,			

Abbildung 3: Kinder mit einem positiven IgG- bzw. IgM-Titer bei einmaliger Titerbestimmung (nur Ergebnisse der Reihe 1).



IgG □, IgM ■.

IV. Diskussion

Lipoid-A-Antikörper werden in der Regel nach einer antigenen Stimulation durch gramnegative Bakterien gebildet. Das Vorkommen von Antikörpern bei gesunden Personen erklärt man sich durch inapparent verlaufende Infektionen oder durch eine stetige geringe Endotoxinausschüttung der im Darm vorhandenen gramnegativen Bakterien.

Es ist bekannt (16,24,26), daß Lipoid-A-Antikörper bei gesunden und erkrankten Personen mit wachsendem Alter gehäuft vorkommen. P.J. Mar zeigt dies in einer jüngsten Untersuchung mit Kindern, die an Harnwegsinfekt oder Pyelonephritis erkrankt waren sowie an der Kontrollgruppe (12). In allen drei Gruppen hatten die Kinder mit höherem Alter häufiger hohe IgG und IgM-Titer. Einer besonderen Beurteilung bedürfen Säuglinge im 1. Lebenshalbjahr. Bei der Geburt entspricht der IgG-Spiegel dem mütterlichen Spiegel. Nach der Geburt fällt der Spiegel der passiv erhaltenen Antikörper kontinuierlich ab bis zur physiologischen Hypogammaglobulinämie im 3. Lebensmonat. Die Eigenproduktion von IgG beginnt in nennenswertem Umfang erst mit 4 Wochen. Nach dem 3. Monat steigt der Gesamt-IgG-Spiegel wieder an. Die Produktion von IgM, welches nicht plazentagängig ist und beim gesunden Neugeborenen nur in sehr geringen Mengen vorhanden ist, beginnt bereits in den ersten Lebenstagen.

So kann man davon ausgehen, daß die IgG-Antikörper bei Neugeborenen und Säuglingen bis zum 3. Monat von der Mutter stammen, vor allem wenn keine IgM-Antikörper nachweisbar sind.

So konnten auch Westenfelder u. Mitarbeiter (27) bei keinem von 23 gesunden Neugeborenen mittels passiven Hämolyse-Test Lipoid-A-Antikörper nachweisen. Der passive Hämolsye-Test erlaubt keine Unterscheidung zwischen IgG- und IgM-Antikörpern, erfaßt jedoch hauptsächlich die Antikörper der IgM-Fraktion. Mattsby-Baltzer et al. (17) stellten einen Vergleich zwischen ELISA-Technik, indirekter Hämolyse und indirekter Hämagglutination zur Erfassung von Lipoid-A-Antikörpern an. Dabei wurde eine wesentlich höhere Sensitivität der ELISA-Technik gegenüber den beiden anderen Methoden für die Bestimmung von IgG-Titern und eine etwas höhere Sensitivität bezüglich der IgM-Titer gefunden. Das bedeutet eine gute Relation bei der IgM-Bestimmung zwischen ELISA, IH und IHA und eine geringere Relation bezüglich der IgG-Bestimmung.

Ein Vergleich der Lipoid-A-Antikörper-Titer der verschiedenen Krankheitsgruppen kann nur mit gewissen Einschränkungen erfolgen. Die Heterogenität der Gruppen selbst (Alter, Therapie ect.), die unterschiedliche Anzahl von Titerbestimmungen pro Kind, sowie die unterschiedlichen Zeiträume zwischen Erkrankungsbeginn und Antikörper-Titerbestimmung sind einige Gründe dafür.

Eindeutig sind die Ergebnisse der Gruppen 1 und 2.

Kinder mit Harnwegsinfektionen mit oder ohne Nierenbeteiligung haben häufiger hohe Lipoid-A-Antikörpertiter als gesunde Kinder. Dies ist schon lange bekannt. Simon et al. (24) und Westenfelder et al. (26) hatten mittels der passiven Hämolyse erhöhte Lipoid-A-Antikörper, die vor allem der IgM-Fraktion, wie oben erwähnt, angehörten, bei Kindern und Erwachsenen herausgefunden. Unter Verwendung von ELISA-Technik bestätigten Untersuchungen von Mattsby-Baltzer et al. (16) und von P.J. Mar (11) dieses Ergebnis.

Die größte Anzahl hoher IgM-Titer war bei Harnwegsinfektionen mit sicherer Nierenbeteiligung während des akuten Stadiums zu finden (Abb. 3). Auch das stimmt mit den Ergebnissen von Simon (24) überein.

Auffallend war die Persistenz der hohen IgM-Titer über Monate hinweg während eines symptomlosen Zeitraums, die die Untersuchungen der Kinder aus der Pyelonephritis-Sprechstunde aufzeigten. Es hatten 89% der Kinder Wochen bis Monate nach dem letzten Harnwegsinfekt noch hohe IgM-Titer.

Im Gegensatz dazu entsprachen die IgM-Titer längere Zeit nach einem akuten Harnwegsinfekt ohne Nierenbeteiligung denen der Kontrollgruppe, wie auch bei den Untersuchungen von Marget und Reindke (14).

Entsprechend den Ergebnissen von Westenfelder et al. (25) stützen diese Resultate weiterhin die These, daß Lipoid A, welches lange Zeit im Nierengewebe haftet (26), eine

ständige Stimulation der Produktion von IgM-Antikörpern verursacht und in Form eines Immunkomplexes, möglicherweise Autoimmunkomplexes, eine dauernde, schädigende Wirkung auf das Nierenparenchym ausübt.

Kinder mit rezidivierenden Harnwegsinfekten wiesen wesentlich häufiger hohe IgM-Titer auf als Kinder mit einem erstmals bekanntem Harnwegsinfekt. Diese Ergebnisse lassen die Bestimmung der Lipoid-A-Antikörper als eine geeignete Methode zum Nachweis einer Nierenbeteiligung bei Harnwegsinfektionen erscheinen.

Ein schützender Effekt der Lipoid-A-Antikörper kann bezüglich rezidivierender Harnwegsinfektionen ausgeschlossen werden.

Eine Aussage über das erstmalige Auftreten bzw. Ansteigen von Ak-Titern kann nicht gemacht werden, da die Zeiträume zwischen dem ersten positiven Urinbefund und der Titerbestimmung bei den einzelnen Kindern nicht vergleichbar sind.

Auffallend war, daß die IgM-Titer bei Kindern mit einer Infektion der unteren Harnwege während des Infektes und in der Zeit danach in etwa gleich häufig vorhanden waren. Dies kann auf eine möglicherweise bereits stattgefundene Beteiligung der oberen Harnwege bzw. des Nierenparenchyms hinweisen.

Bezüglich der Erreger waren keine Unterschiede im Antikörper-Titerverhalten festzustellen.

Im Vergleich mit den anderen Gruppen zeigten die Kinder mit den Diagnose Sepsis bei einmaliger Titerbestimmung (Abb. 3) die geringste Anzahl an hohen IgG-Titern, d.h. nur 21% der Kinder hatten ein hohes IgG. Das Ergebniss der IgM-Titer lag auch unter dem der Kontrollgruppe .

Zur Beurteilung des Antikörper-Titerverhaltens in der Gruppe Sepsis müssen einige besondere Umstände berücksichtigt werden. So hatte über die Hälfte der Kinder noch andere Infektionen mit gramnegativen Bakterien. Ferner ist es sinnvoll die Ergebnisse nach dem Alter aufzuteilen, da man in einigen Fällen davon ausgehen kann, daß die IgG von der Mutter stammen. Sieben von 11 Kindern, die jünger als 3 Monate waren, hatten hohe IgG-Titer, jedoch nur 3 Kinder hohe IgM-Titer. Von diesen 7 Kindern hatte 1 Kind zusätzlich einen Harnwegsinfekt, ein Kind eine Pneumonie und 5 Kinder hatten Gammaglobuline und/oder Austauschtransfusionen erhalten.

Bei einem Kind lag vermutlich eine Bakteriämie und keine Sepsis vor; es hatte sowohl einen hohen IgG als auch IgM-Titer. Ein anderes Kind hatte die klinischen Zeichen einer Sepsis, aber keine positive Blutkultur; es besaß ein hohes IgG.

Bei den 12 Kindern, bei denen eine Verlaufsbeobachtung möglich war, konnte lediglich festgestellt werden, daß 8 Kinder in etwa gleichbleibende IgG-Titer (4 Kinder waren stets negativ und 4 stets positiv) und 6 Kinder gleichbleibend negative IgM-Titer besaßen.

Eine Aussage über ein Ansteigen oder Abfallen der Antikörper-Titer kann wegen der Vielzahl der möglichen Ursachen (ATT, Gammaglobulingabe, Ak-Verbrauch, Alter) nicht gemacht werden.

Jüngste Untersuchungen, ebenfalls mittels ELISA-Technik fanden auch erniedrigte Lipoid-A-Antikörper-Titer der IgG- und IgM-Fraktion bei Kindern mit Sepsis heraus (11). Ferner wurde gezeigt, daß bei Patienten mit Sepsis durch eine Behandlung mit Anti-Lipopolysaccharid-IgG (9) bzw. J5 Antiserum (29) die Mortalität gesenkt werden kann. Marget et al. (13) wiesen nach, daß bei Patienten mit Sepsis und septischen Schock durch Gabe von gepoolten Seren mit hohen Lipoid-A-Antikörper-Titern der IgG- und IgM-Fraktion es zu einer signifikanten Erhöhung der Titer der zirkulierenden Lipoid-A-Antikörper kommt. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß sowohl eine schlechte Immunitätslage und ein Fehlen von Lipoid-A-Antikörpern zu einer gewissen Sepsisdisposition führt als auch daß während einer akut verlaufenden Sepsis die Antikörper im Sinne einer Antikörper-Antigen-Reaktion verbraucht werden.

Eine andere Erklärung für die niedrigen Titer an zirkulierenden IgG- und IgM-Antikörpern ist die sofortige Bindung an HDL.

Die Kinder aus der Gruppe 4, d.h. mit einem positiven Trachealabstrich besaßen die geringste Anzahl an hohen IgM-Titern im Vergleich mit allen anderen Gruppen. Auch das Vorkommen von IgG lag unter dem bei der Kontrollgruppe.

Bei der Mehrzahl der Kinder handelte es sich Frühgeburteten mit einer Langzeitbeatmung. Wiederum muß man bei den Kindern unter 3 Monaten eine Übertragung durch die Mutter annehmen. Die Säuglinge hatten in 50% positive IgG-Titer und in nur 10% positive IgM-Titer.

Unter einer sicheren Infektion litten nur 2 Kinder.

Keines der beiden hatte ein hohes IgG oder IgM.

Bei dieser Gruppe kann man ebenfalls bei vielen Kindern schon allein aufgrund des Alters von einem schwachen Immunsystem ausgehen. Um eine Disposition zur Erkrankung an einer Trachealinfektion zu belegen, war die Gruppe zu klein.

In der Gruppe der Wund- und Augeninfektionen fällt der unterschiedliche Prozentsatz an Kindern mit einem hohen IgG (67%) und Kindern mit einem hohen IgM (17%) auf. Die Ergebnisse dieser Gruppe sind nicht sehr aussagekräftig, da 5 von 6 Kindern kurze Zeit vor der Antikörper-Titerbestimmung Gammaglobuline bzw. Austauschtransfusionen erhalten hatten.

Inwieweit solche Therapiemaßnahmen das Antikörper-vorkommen verändern, kann aus den Ergebnissen dieser Untersuchung nicht gesagt werden. Bei einem Vergleich mit den Kindern ohne eine derartige Therapie innerhalb einer Krankheitsgruppe muß berücksichtigt werden, daß die Kinder, die einer solchen Therapie unterzogen werden, meist schwerer erkrankt sind. Interessant wäre eine Verlaufsbeobachtung mit Ak-Titerbestimmungen vor der ATT bzw. Gammaglobulingabe und hinterher. Dies

wurde in dieser Untersuchung auch gemacht, jedoch waren die Zeitabstände zu unterschiedlich, um daraus eindeutige Schlüsse ziehen zu können. Eine andere Möglichkeit wäre, die Austauschtransfusionen auf den Gehalt von IgG und IgM zu untersuchen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß signifikant erhöhte Lipoid-A-Antikörper-Titer auf eine andauernde antigene Stimulation, etwa durch fixiertes Lipoid A, hindeuten. Für die Praxis bedeutet dies, daß man bei Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfekten durch die Lipoid-A-Antikörper-Bestimmung eine Nierenbeteiligung feststellen kann bevor diese durch radiologische Untersuchungen oder Funktionstests nachweisbar ist.

Einen protektiven Effekt der Antikörper gegen Harnwegsinfektionen kann man nicht annehmen.

Patienten mit einer gramnegativen Sepsis haben zu wenig Lipoid-A-Antikörper. Eine Therapie mit Immunsereen, die reich an Lipoid-A-Antikörpern sind, scheint sinnvoll, vor allem um die Entwicklung von Komplikationen bei einer Sepsis zu reduzieren.

Bei einer Sepsis mit nicht bekanntem Erregerspektrum besteht die Möglichkeit durch Bestimmung der Lipoid-A-Antikörper auch noch nach Beginn einer Antibiotikatherapie zwischen einer gramnegativen und einer grampositiven Sepsis zu unterscheiden. So kann bei Kindern mit Fieber und einem hohen Lipoid-A-Antikörper-Titer eine gramnegative Sepsis mit großer Wahrscheinlichkeit

ausgeschlossen werden.

Ob hohe Lipoid-A-Antikörper auch vor der Erkrankung an einer Sepsis schützen bleibt die Frage. Um dies festzustellen müßte man untersuchen, ob Patienten mit erhöhten Titern, wie etwa Kinder, die an einer Pyelonephritis oder an einem Mb. Crohn leiden, seltener an einer Sepsis erkranken, bzw. die Sepsis seltener zu Komplikationen führt.

Daß die Lipoid-A-Antikörper während einer Sepsis erwiesenermaßen (9) neutralisierende Eigenschaften aufweisen, jedoch auf der anderen Seite nicht vor rezidivierenden Harnwegsinfekten schützen können, mag daran liegen, daß die Antikörper möglicherweise vor allem antitoxische Wirkungen und weniger eine opsonisierende (auf Grund der versteckten Lage des Lipoid A) besitzen.

V. Zusammenfassung

Lipoid A ist der biologisch aktive Teil der Lipopolysaccharide von gramnegativen Bakterien und für die endotoxischen Aktivitäten verantwortlich (10). Es ist bei allen gramnegativen Bakterien identisch (4,28) und führt zur Bildung von spezifischen Antikörpern (5,7). Lipoid-A-Antikörper kommen auch beim gesunden Menschen vor, was man sich durch inapparent verlaufende Infektionen, bzw. durch eine stetige geringe Endotoxinausschüttung der im Darm lebenden Bakterien erklärt. Signifikant erhöhte Titer wurden bisher bei chronischen Erkrankungen wie bei Pyelonephritis (24) und Mb. Crohn (22) gefunden. Ferner ist bekannt, daß während einer akut verlaufenden Sepsis wenig Lipoid-A-Antikörper gebildet werden (11).

In der Gruppe der Kinder mit einem Harnwegsinfekt (n=17) besaßen die Kinder mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen wesentlich häufiger (80%) hohe IgG-Titer als die Kinder mit einem erstmals bekanntem Harnwegsinfekt (42%). Die IgM-Titer entsprachen sich.

Die höchsten IgM-Titer fanden sich mit Abstand bei den Kindern, die an einer Pyelonephritis, bzw. an rezidivierenden Harnwegsinfektionen mit Beteiligung der Nieren erkrankt waren. Wie aus Untersuchungen von Kindern aus der Pyelonephritis-Sprechstunde hervorging, blieben diese hohen Titer über Wochen bis Monate während eines symptomlosen Zeitraums bestehen.

Dieses Ergebnis stützt die tierexperimentellen Beobachtungen von Westenfelder et al. (25), daß Lipoid A, welches lange Zeit im Nierengewebe haftet, durch die Bildung eines pathologischen Antigen-Antikörperkomplexes zu einer Schädigung der Nieren und zu einer ständigen Stimulation der Ak-Produktion führt (1,14,23,25).

Neunzehn Kinder, davon 11 Kinder jünger als 3 Monate, waren an einer Sepsis erkrankt. Sie hatten in nur 21% hohe IgG-Titer und in 38% einen hohen IgM-Titer. Die Beurteilung der klinischen Umstände dieser Kinder fällt schwer, da eine Vielzahl von Faktoren auf das Antikörper-Titerverhalten Einfluß nehmen konnte. So litten 10 Kinder zusätzlich an anderen Infektionen mit gramnegativen Bakterien, 4 Kinder hatten eine Austauschtransfusion und 7 Kinder Gammaglobuline kurze Zeit vor der Antikörper-Titerbestimmung erhalten. Sehr unterschiedlich waren auch die Grunderkrankungen; so hatten zwei Kinder eine Akut Lymphatische Leukämie, ein Kind ein Wiskott-Aldrich-Syndrom und ein Kind ein Osteosarkom.

Bei den Kindern mit einem positiven Trachealabstrich (n=17) handelte es sich in nur zwei Fällen, die beide weder hohe IgG- noch IgM-Titer hatten, um eine gesicherte Trachealinfektion. Die Mehrzahl der Kinder waren Frühgeburten und besaßen eine Trachealkolonisation mit Pseudomonas nach Langzeitbeatmung.

Sechs Kinder hatten eine Wund- bzw. Augeninfektion. Auch hier hatten 4 Kinder noch zusätzliche Infektionen mit gramnegativen Bakterien und ebenfalls 4 Kinder hatten Austauschtransfusionen bzw. Gammaglobuline erhalten.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich sowohl diagnostische als auch therapeutische Schlüsse ziehen.

Die eindeutige Erhöhung der Lipoid-A-Antikörper-Titer bei Kindern mit einem Harnwegsinfekt mit Beteiligung der Nieren, läßt die Bestimmung der Lipoid-A-Antikörper als eine sinnvolle diagnostische Maßnahme zur Differenzierung zwischen einem unteren Harnwegsinfekt und einem oberen HWI mit Beteiligung der Nieren erscheinen, noch bevor radiologische Veränderungen bzw. Funktionseinschränkungen erfaßbar sind.

Kinder mit einer Sepsis besitzen zuwenig Antikörper. Dabei bleibt die Frage, ob ein niedriger Antikörperspiegel möglicherweise zu einer Sepsisdisposition führt, oder ob die Lipoid-A-Antikörper schnell im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion verbraucht werden. Dies müßte man anhand von Gruppen mit erhöhten Lipoid-A-Antikörpertitern, wie etwa Patienten mit Mb. Crohn oder mit Pyelonephritis, untersuchen.

VI. Literaturverzeichnis

1. Aoki, S., Imamura, S., Aoki, M., McCabe, W.R.: "Abacterial" and bacterial pyelonephritis: immunofluorescent localization of bacterial antigen. N Engl J Med 281:1375-1382, 1969
2. Bruins, S.C., Stumacher, R., Johns, M., McCabe, W.R.: Immunization with R mutants of *Salmonella minnesota*. III. Comparison of the protective effect of immunization with lipid A and the Re mutant. Infect Immun 17:16-20, 1977
3. Freudenberg, M.A., Bog-Hansen, T.C., Back, U., Galanos, C.: Interaction of lipopolysaccharides with plasma high - density lipoprotein in rats. Infect Immun 28:373-380, 1980
4. Galanos, C., Freudenberg, M.A., Hase, S., Jay, F., Ruschmann, E.: Biological activities and immunological properties of lipid A. In: Schlesinger, D., ed. Microbiology. Washington D.C.: American Society of Microbiology, 269-276, 1977
5. Galanos, C., Freudenberg, M.A., Jay, F., Nerkar, D., Veleva, K., Brade, H., Strittmatter, W.: Immunogenic properties of lipid A. Rev Infect Dis 6:546-552, 1984
6. Galanos, C., Lüderitz, O., Rietschel, E.T., Westphal, O.: Newer aspects of the chemistry and biology of bacterial lipopolysaccharide with special reference to their lipid A component. University Park Press, Baltimore 1977
7. Galanos, C., Lüderitz, O., Westphal, O.: Preparation and properties of antisera against the lipid A component of bacterial lipopolysaccharides. Eur J Biochem 24:116-122, 1971
8. Kadis, S., Weinbaum, G., Ajl, S.J.(ed).: Microbial toxins. Vol 5 Academic Press New York 507 p, 1971

9. Lachmann,E., Pitsoe,S.B., Gaffin,S.L.: Anti-lipopoly-saccharide immunotherapie in management of septic shock of obstetric and gynaecological origin. Lancet I 981-983, 1984
10. Lüderitz,O., Galanos,C., Lehmann,V., Nurminen, M., Rietschel,E.T., Rosenfelder,G., Simon,M., Westphal,O.: Lipid A: Chemical structure and biological activity. J Infect Dis 128 (Suppl) 17-29, 1973
11. Mar,P.J., Marget,W., Belohradsky,B.H., Roos, R.: Assay of IgG and IgM antibody titers to lipid A in sepsis and pyelonephritis. 24th ICAAC, Washington, D.C. Abstract 707, p.213, 1984
12. Mar,P.J., Marget,W., Schneider,K., Belohradsky,B.H., Roos,R.: Relevance of vesico-ureteric reflux in development of lipid A antibodies in recurrent urinary tract infections. (im Druck)
13. Marget,W., Mar,P.J., Jaspers,L., Possinger,K., Haslberger,H.: Preliminary study on administration of high-titer lipid A antibody serum in sepsis and septic shock patients. Infection 13, Nr.3:120-124, 1985
14. Marget,W., Reindke,B.: Neuere Beobachtungen zur Frage der Pathogenese der nichtobstruktiven chronischen Harnwegsinfektionen. Med Klin 69:1767-1773, 1974
15. Marget,W., Schüßler,P., Kruis,W., Weinzierl,M., Rindfleisch,G.: Is the pathogenesis of Crohn's disease similar to that of juvenile recurrent pyelonephritis ? Infection 4:2-4, 1976
16. Mattsby-Baltzer,I., Claesson,I., Hanson,L.A., Jodal,U., Kaijser,B., Lindberg,U., Peterson,H.: Antibodies to lipid A during urinary tract infection. J Infect Dis 144:319-328, 1981

17. Mattsby-Baltzer, I., Kaijser, B.: Lipid A and anti-lipid A. Infect Immun 23:758-63, 1979
18. McCabe, W.R. Bruins, S.C. Craven D.E., Johns, M.: Cross-reactive antigens: their potential for immunization-induced immunity to gram-negative bacteria. J Infect Dis 136 (Suppl) : 161-166, 1977
19. Rietschel, E.T., Galanos, C.: Lipid A antiserum-mediated protection against lipopolysaccharide and lipid A-induced fever and skin necrosis. Infect Immun 15:34-49, 1977
20. Rietschel, E.T., Schade, U., Jensen, M., Wollenweber, H.W., Lüderitz, O., Greisman, S.G.: Bacterial endotoxins: Chemical structure, biological activity and role in septicemia. Scand J Infect Dis (Suppl) 31:8-21, 1982
21. Rioux-Darrieulat, F., Parant, M., Chedid, L.: Prevention of endotoxin-induced abortion by treatment of mice with antisera. J Infect Dis 137:7-13, 1978
22. Schüßler, P., Kruis, W., Marget, W.: Lipoid-A-Antikörpertiter bei Morbus Crohn. Klin Wschr 54:1055-1056, 1976
23. Schwartz, M.M., Cotran, R.S.: Common enterobacterial antigen in human chronic pyelonephritis and interstitial nephritis: an immunofluorescent study. N Engl J Med 289:830-835, 1973
24. Simon, G., Reindke, B., Marget, W.: Lipoid-A-Antikörpertiter bei Pyelonephritis und anderen Infektionen mit gram-negativen Bakterien. Infection 2:178-184, 1974
25. Westenfelder, M., Galanos, C., Madsen, P.O., Marget, W.: Pathological activities of lipid A: experimental studies in relation to chronic pyelonephritis. In: Schlesinger, D., ed. Microbiology. Washington, D.C.: American Society of Microbiology, 277-9, 1977

26. Westenfelder, M., Galanos, C., Marget, W.: Role of antibodies to lipid A in nephritis induced by lipid A: a possible mechanism in the pathogenesis of chronic pyelonephritis. In "Infections of the Urinary Tract", EH Kass, W Brumfitt (eds), University of Chicago Press, pp 100-104, Chicago 1978

27. Westenfelder, M., Galanos, C., Withöft, A., Lang, G.: Vorkommen, Bedeutung und klinische Konsequenz der Lipoid-A-Antikörper-Titer bei Patienten mit Harnwegsinfekt. Infection 5:144-148, 1977

28. Westphal, O.: Bacterial endotoxins. Int Arch Allergy Appl Immunol 49:1-43, 1975

29. Ziegler, E.J., McCutchan, J.A., Fierer, J., Glauser, M.P., Sadoff, J.C., Douglas, H., Braude, A.I.: Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant Escherichia coli. N Engl J Med 307:1225-1230, 1982

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle
Herrn Prof. Dr. W. Marget für die Zuteilung des
Themas sowie für die freundliche Betreuung aus-
sprechen.

LEBENS LAUF

15. Juli 1957 geboren in München als Tochter des
Beamten Karlheinz Ruhland und seiner
Frau Käthe Ruhland, geb. Längmüller
- 1963 - 1967 Volksschule an der Haldenbergerstraße
in München
- 1967 - 1976 Louise-Schröder-Gymnasium in München
Abitur im Juni 1976
- 1976 - 1977 Freiwilliges Soziales Jahr im Kranken-
haus der Barmherzigen Brüder in München
- 1977 - 1979 Geologie- und Mineralogiestudium an den
Universitäten München und Köln
- April 1979 Quereinstieg in das dritte Semester
Medizin an der Universität Berlin
- 1979 - 1981 Medizinstudium an der Universität Mainz
- 1981 - 1985 Medizinstudium an der TU München
Approbation im Mai 1985
- 1981 - 1985 Dissertation bei Herrn Prof. Dr. W. Marget
in der Abteilung für Antimikrobielle Therapie
und Infektionsimmunologie der Universitäts-
Kinderklinik München.
"Lipoid-A-Antikörper bei verschiedenen
Erkrankungen im Kindesalter. Eine klinische
Analyse von 91 Fällen an der Universitäts-
kinderklinik München".

